

10/594996

PCT/JP03/10607

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

17.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年11月20日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-336242
[ST. 10/C]: [JP2002-336242]



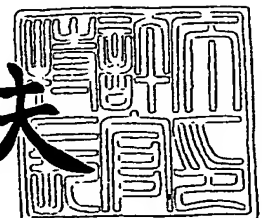
出 願 人
Applicant(s): 参天製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月24日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PK020155

【提出日】 平成14年11月20日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製
 薬株式会社内

 【氏名】 浅田 博之

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 参天製
 薬株式会社内

 【氏名】 木村 章男

【特許出願人】

 【識別番号】 000177634

 【氏名又は名称】 参天製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100083149

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 日比 紀彦

【選任した代理人】

 【識別番号】 100060874

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 岸本 瑛之助

【選任した代理人】

 【識別番号】 100079038

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 渡邊 彰

【選任した代理人】

【識別番号】 100069338

【弁理士】

【氏名又は名称】 清末 康子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 189822

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】** ϵ -アミノカプロン酸配合ラタノプロスト点眼液**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 ラタノプロストを有効成分とする点眼液において、 ϵ -アミノカプロン酸を添加することによってラタノプロストを室温保存可能なように安定化させた点眼液。

【請求項2】 ラタノプロストの濃度が0.001～0.01% (W/V) で ϵ -アミノカプロン酸の濃度が0.1%～2% (W/V) である請求項1記載の点眼液。

【請求項3】 ラタノプロストの濃度が0.005% (W/V) で、 ϵ -アミノカプロン酸の濃度が1% (W/V) である請求項1記載の点眼液。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、室温保存可能なラタノプロスト点眼液を提供する。

【0002】**【従来の技術】**

ラタノプロストは、化学名イソプロピルー (Z) -7 [(1R, 2R, 3R, 5S) 3, 5-ジヒドロキシー-2- [(3R) -3-ヒドロキシー-5-フェニルペンチル] シクロペンチル] -5-ヘプタノエートで表される、プロスタグランジン系の緑内障治療薬である。ラタノプロストは選択的FP受容体アゴニストであり、房水の流出を促進させることにより眼圧を下降させる（例えば、特許文献1参照）。ラタノプロストの投与経路は点眼投与であり、0.005%ラタノプロスト含有点眼液（商品名：キサラタン点眼液）が市販されている（以下、これを市販点眼液という）。この市販点眼液には、その添付文書に記載されているように、添加物として塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウム、リン酸二水素一ナトリウム・一水和物および無水リン酸水素二ナトリウムが含有されている。

【0003】

しかしながら、上記市販点眼液は、安定性が低いため、遮光された環境で冷所保存（2～8℃）することが条件とされている。

【0 0 0 4】

上記市販点眼液の温度および光に対する安定性について報告された論文がある（非特許文献1参照）。しかし、ラタノプロストを含有する点眼液を安定化させる手段についての報告はない。

【0 0 0 5】

【特許文献1】

特許第2 7 2 1 4 1 4号公報。

【0 0 0 6】

【非特許文献1】

Journal of Glaucoma, 10(5),401-405,2001。

【0 0 0 7】

【発明が解決しようとする課題】

このように上記市販点眼液は保存時の取り扱いが不便であるため、室温保存可能な安定性に優れたラタノプロスト点眼液の開発が望まれていた。

【0 0 0 8】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、各種添加剤がラタノプロストの安定性に及ぼす影響について鋭意研究を行った結果、 ϵ -アミノカプロン酸を添加するとラタノプロストが安定化され、室温保存可能なラタノプロスト点眼液が得られることを見出した。

【0 0 0 9】

【発明の実施の形態】

本発明における点眼液の有効成分であるラタノプロストの濃度は0. 0 0 1～0. 0 1%（W/V）が好ましく、特に0. 0 0 5%（W/V）が好ましい。

【0 0 1 0】

本発明における点眼液は、 ϵ -アミノカプロン酸を添加することによってラタノプロストを安定化させたところに特徴がある。

【0 0 1 1】

ϵ -アミノカプロン酸の濃度は、ラタノプロストの濃度にも依存するが、通常 0.1~2% (W/V) で、特に好ましくは 1% (W/V) である。

【0012】

点眼液の安定化には種々の添加物が使用されるが、後述の安定化試験の項で明らかのように、数多くの添加物の中で特に ϵ -アミノカプロン酸がラタノプロストの安定化に優れた効果を示す。

【0013】

本発明の点眼液の調製には、 ϵ -アミノカプロン酸の他、必要に応じて pH 緩衝剤、等張化剤、可溶化剤、防腐剤、増粘剤等の添加剤を加えることができる。

【0014】

pH 緩衝剤の例としてはリン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、酒石酸又はその塩、トロメタモール等を挙げることができる。

【0015】

等張化剤の例としてはグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

【0016】

特に、グリセリンを用いることが好ましい。

【0017】

可溶化剤の例としては、ポリソルベート 80、ポリエキシエチレン硬化ヒマシ油 60、マクロゴール 4000 等が挙げられる。

【0018】

防腐剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

【0019】

増粘剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

【0020】

以下に本発明の実施例を示す。

【0021】

【実施例】

以下の実施例にて調製した点眼液は、いずれも室温にて優れた安定性を示す。

【0022】

実施例 1

ϵ -アミノカプロン酸 1 g、濃グリセリン 1.8 g、および塩化ベンザルコニウム 0.01 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

【0023】

実施例 2

ϵ -アミノカプロン酸 0.2 g、濃グリセリン 2.3 g、および塩化ベンザルコニウム 0.01 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 6.7 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 6.7 であることを確認した。

【0024】

実施例 3

ϵ -アミノカプロン酸 1 g、濃グリセリン 1.8 g、および塩化ベンザルコニウム 0.01 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 6.0 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 6.0 であることを確認した。

【0025】

実施例 4

ϵ -アミノカプロン酸 1 g、濃グリセリン 1.8 g、および塩化ベンザルコニウム 0.01 g を精製水約 80 mL に溶解し、pH を 7.0 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 7.0 であることを確認した。

【0026】

[ラタノプロストの安定性試験]

各種添加剤のラタノプロストの安定性に及ぼす影響を検討した。添加剤として、結晶リン酸二水素ナトリウム、ポリエチレングリコール 400 (PEG 400)、ポリエチレングリコール、トレハロース、イソプロパノール、 α -シクロデキストリン、クエン酸ナトリウム、 ϵ -アミノカプロン酸を用いた。pH の変動による影響を避けるため、緩衝能がない添加剤の処方には結晶リン酸二水素ナトリウムを添加した。

【0027】

<実験方法>

添加剤を表 1 の濃度になるようにそれぞれ精製水約 80 mL に溶解し、pH を 7.0 に調整し、精製水の追加で全量 100 mL とし、基剤を得た。ラタノプロスト 5 mg に各基剤 100 mL を加え、約 80℃ の水浴中で加温しながら攪拌し、基剤にラタノプロストを溶解させた。得られた溶液を室温に戻した後 pH が 7.0 であることを確認した。この溶液を試験液とした。各試験液をガラスアンプルに約 2.5 mL ずつ充填し、恒温機に 50℃ および 80℃ で保存した。定められた期間後に試験液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフを用いてラタノプロスト含量を定量して保存前の含量に対する残存率を求めた。

【0028】

【表 1】

表 1

ラタノプロスト	0.005 %	0.005 %	0.005 %	0.005 %	0.005 %	0.005 %	0.005 %	0.005 %
結晶リン酸二水素ナトリウム	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	—
PEG400	—	1%	—	—	—	—	—	—
プロピレングリコール	—	—	1%	—	—	—	—	—
トレハロース	—	—	—	1%	—	—	—	—
イソプロパノール	—	—	—	—	1%	—	—	—
α -シクロデキストリン	—	—	—	—	—	—	0.11%	—
クエン酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	1%
ϵ -アミノカプロン酸	—	—	—	—	—	—	—	1%
希塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

【0029】

<結果>

50℃および80℃保存の残存率の経時変化をそれぞれ図1および図2に示す。
50℃・8週間および80℃・4週間保存後の残存率を表2に示す。表2から

分かるように、50℃保存の場合、 ϵ -アミノカプロン酸を添加した処方の残存率は90%以上であり、他の添加剤に比べ ϵ -アミノカプロン酸の安定化効果が高いことが示された。また、80℃保存の場合、他の処方の残存率が30%以下であるのに比べ、 ϵ -アミノカプロン酸を添加した処方では残存率51.8%であり、50℃保存と同じく ϵ -アミノカプロン酸の安定化効果が高いことが示された。

【0030】

以上の結果から、ラタノプロストに ϵ -アミノカプロン酸を添加するとラタノプロストが安定化され、室温保存が可能となることがわかる。

【0031】

【表2】

表 2

	添加物	50℃・8週間保存	80℃・4週間保存
処方1	結晶リン酸二水素ナトリウム	88.7%	24.0%
処方2	PEG400	88.8%	25.9%
処方3	プロピレングリコール	88.1%	26.1%
処方4	トレハロース	83.7%	26.4%
処方5	イソプロパノール	88.9%	28.9%
処方6	α -シクロデキストリン	86.6%	22.1%
処方7	クエン酸	87.1%	6.3%
処方8	ϵ -アミノカプロン酸	93.1%	51.8%

【0032】

【発明の効果】

ラタノプロスト水溶液に ϵ -アミノカプロン酸を添加することによってラタノプロストが安定化された。これにより、室温保存可能な、安定性に優れたラタノプロスト点眼液を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

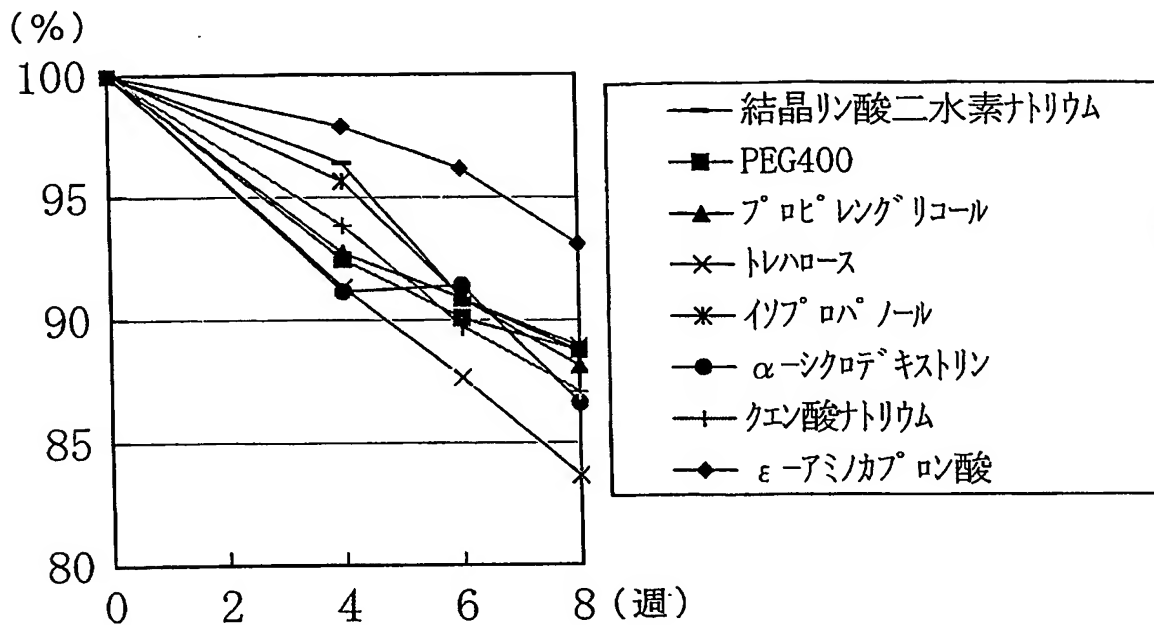
ラタノプロストに各種添加剤を添加した試験液を 5 0 ℃で保存したときの残存率の経時変化を示したグラフである。

【図 2】

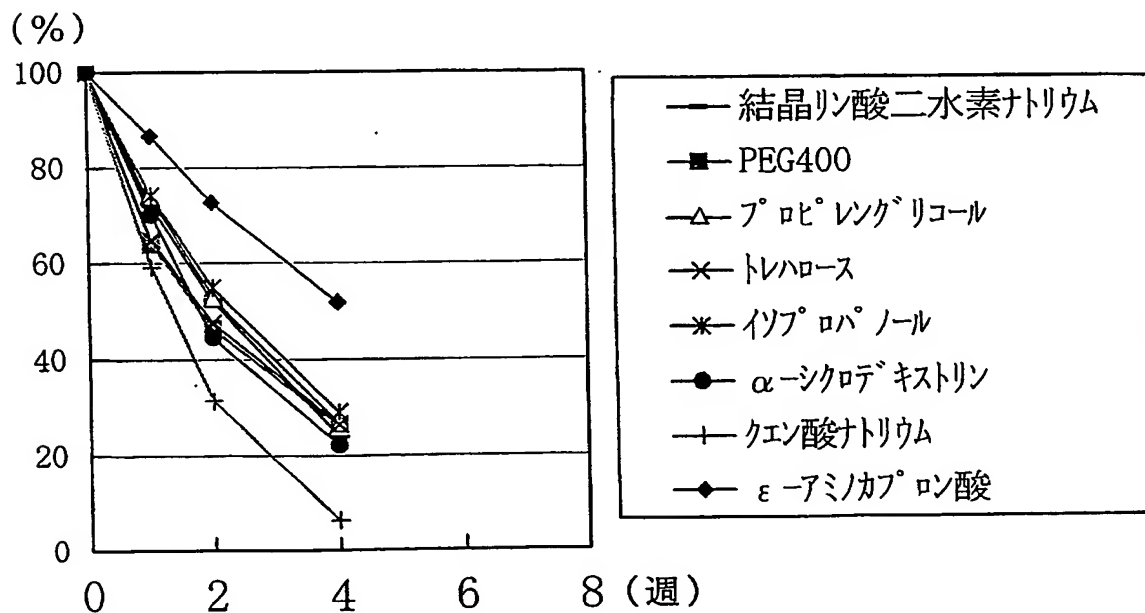
ラタノプロストに各種添加剤を添加した試験液を 8 0 ℃で保存したときの残存率の経時変化を示したグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】 室温保存可能な、ラタノプロストを有効成分とする安定化された点眼液を提供すること。

【解決手段】 ラタノプロスト点眼液に ϵ -アミノカプロン酸を配合するとラタノプロストが安定化され、室温保存可能となる。

特願 2002-336242

出願人履歴情報

識別番号

[000177634]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

氏 名

参天製薬株式会社